Résumé des caractéristiques du produit

Dénomination du médicament

Tamoxifen Sandoz 20 mg comprimés pelliculés

Fabricant

Salutas Pharma GmbH
Otto-von-Guericke-Allee 1
D-39179 Barleben
Allemagne

Composition

Tamoxifen Sandoz 20 mg comprimés pelliculés:
Citrate de tamoxifen. 30,4 mg (equiv. 20 mg tamoxifen) – Lactose. monohydraté. – Glycolate d'amidon sodique. – Povidone. – Cellulose microcristalline. – Stéarate de magnésium – Opadry blanc

Forme pharmaceutique

Comprimés pelliculés

Propriétés pharmacologiques et pharmacodynamiques

Le Tamoxifen est un médicament non stéroïdien avec une structure triphényléthylène. Il démontre au niveau de différents tissus un spectre complexe d'effets pharmacologiques se basant tant sur un antagonisme qu'un agonisme oestrogénique. Chez les patientes avec un cancer du sein, il agit au niveau de la tumeur, principalement comme un anti-œstrogène, en contrecarrant la liaison de l'œstrogène avec son récepteur. Pourtant des résultats cliniques ont montré un bénéfice en présence de tumeurs pauvres en récepteurs oestrogéniques, ce qui peut révéler l'existence d'autres mécanismes d'action. Il est cliniquement reconnu que le tamoxifen réduit chez les femmes post-ménopausées jusqu'à 10-20 % le taux de cholestérol dans le sang ainsi que des lipoprotéines de basse densité (LDL). De plus, il fut également démontré que le tamoxifen contribue chez les femmes post-ménopausées au maintien de la masse osseuse.

Pharmacocinétique:
Après administration orale, le tamoxifen est rapidement absorbé. Les concentrations sériques maximales sont atteintes après 4 à 7 heures. Après une administration quotidienne de 40 mg de tamoxifen pendant 4 semaines, les concentrations "steady state" sont atteintes (environ 300 ng/ml). La demi-vie de distribution est de 7 à 14 heures. Le médicament se lie considérablement à l'albumine sérique (> 99 %).
Les études avec un isotope marqué radioactif ont montré que le tamoxifen est excrété lentement dans les selles et en faible proportion dans les urines sous forme inchangée de tamoxifen et sous forme de métabolites, résultant d'une hydroxylation, d'une déméthylation et d'une conjugaison. Certains métabolites possèdent un profil pharmacologique identique à celui du tamoxifen. Le N-desméthyltamoxifen, le métabolite principal, contribue probablement à l'effet thérapeutique. La demi-vie d'élimination est d'environ 7 jours pour le tamoxifen et de 14 jours pour le métabolite principal, le N-desméthyltamoxifen. Le tamoxifen effectue probablement une circulation entérohépatique.

Indications

1) Traitement hormonal du cancer du sein, plus particulièrement:
   - Traitement palliatif du cancer du sein métastasé;
   - Traitement adjuvant consécutif à une thérapie chirurgicale chez des patientes post-ménopausées avec invasion métastatique des ganglions lymphatiques ainsi que chez les patientes indemnes d'envahissements ganglionnaires.

   Les patientes dont la tumeur contient des récepteurs hormonaux ont de plus grandes chances de réagir favorablement au traitement.
2) Adéno-carcinome endométrial, exceptionnellement, lorsque d'autres médicaments ne peuvent être utilisés.

Contra-indications

Voir la rubrique "Grossesse et lactation ".

Effets indésirables

Les effets secondaires peuvent être répartis en deux groupes:

a) Effets secondaires résultant de l'action anti-oestrogénique du produit, tels des bouffées de chaleur, des saignements au niveau du vagin, un prurit vulvaire et une perte vaginale, tumour flare.
b) Effets secondaires de nature plus générale comme des plaintes gastro-intestinales, une sensation de vide dans la tête, parfois une rétention d'eau, alopécie, éruption cutanée (dont des cas isolés d'érythème multifomre, du syndrome Stevens-Johnson et de parapemphigus (pemphigoïde bulleuse)).

Si ces effets secondaires sont sérieux, il est parfois possible de les diminuer en réduisant le dosage (dans l'intervalle posologique recommandée) avec conservation de l'effet du médicament. Si la réduction de la dose ne fait pas disparaître les effets secondaires, le traitement peut être arrêté.
Le tamoxifen supprime la menstruation chez un certain nombre de femmes avant la ménopause. Un gonflement kystique réversible des ovaires a été observé chez quelques femmes préménopausées.

Quelques cas de troubles de la vue, des anomalies de la cornée ou de la rétine et des cataractes ont été rapportés lors d'un traitement par le tamoxifen.
Des fibromes utérins ont été rapportés.
Des complications thrombo-emboliques furent rarement observées durant une thérapie au tamoxifen. Considérant que de telles complications sont souvent constatées chez les patients cancéreux, un lien de cause à effet n'a pas pu être établi jusqu'à présent. Lorsque le tamoxifen est utilisé en association avec des cytostatiques, le risque de complications thrombo-emboliques est accru.
Une incidence accrue des modifications au niveau de l'endomètre y compris l'hyperplasie, les polypes et le cancer a été rapportée à la suite d'un traitement par le tamoxifen. L'incidence et la nature de cette augmentation laissent supposer que le mécanisme sous-jacent, bien qu'inconnu, serait lié aux propriétés oestrogènes du tamoxifen. Chaque patiente traitée ou ayant été traitée par tamoxifen et qui présente des symptômes gynécologiques anormaux, en particulier des saignements vaginaux, doit aussitôt être examinée.
Après administration de tamoxifen, une leucopénie parfois accompagnée d'anémie et/ou de thrombocytopénie, a été observée. Une neutropénie a été constatée dans quelques rares cas, parfois sévère. Une baisse du nombre des plaqettes sanguines, habituellement jusqu'à 80.000 ou 90.000 par mm3, mais rarement moins, fut constatée chez un certain nombre de patientes.
Lors du traitement par tamoxifen, on a constaté des modifications des taux d'enzymes hépatiques; dans quelques rares cas, des anomalies hépatiques plus graves ont été observées telles qu'une stéatose hépatique, une cholestase et une hépatite.

Précautions particulières

Il est connu qu'une hypercalcémie peut survenir chez les patientes présentant des métastases osseuses. Chez certaines patientes, on a constaté une hypercalcémie coïncidant avec le début du traitement au tamoxifen.
Le tamoxifen n'était pas mutagène dans une série d'études, in vitro et in vivo. Le tamoxifen s'est révélé génotoxique dans certaines études in vitro et dans des études in vivo menées sur les rongeurs. Dans des études à long terme chez la souris avec des doses de 5 à 50 mg/kg, on a cependant observé des tumeurs gonadiques. Les études chez le rat à la dose de 20 mg/kg/jour ont montré une incidence élevée de cataractes, et les doses de 35 mg/kg/jour furent accompagnées de tumeurs du foie. La signification clinique de ces constatations n'est pas établie.
Un certain nombre de tumeurs secondaires primaires, à des endroits autres que l'endomètre et l'autre sein, ont été rapportées lors d'études cliniques menées auprès de patientes ayant reçu un traitement au tamoxifen pour un cancer au sein. Aucun lien de causalité n'a été démontré et la signification clinique de ces constatations n'est pas claire.

Grossesse et lactation

Le tamoxifen ne peut pas être administré pendant la grossesse. Quelques cas d'avortement spontané, de complications à la naissance et de mort du fœtus ont été rapportés chez des femmes qui avaient été traitées au tamoxifen, bien qu'aucun lien de causalité n'ait été établi. Des études toxicologiques lors de la reproduction de rats, de lapins et de singes n'ont montré aucun potentiel tératogène. Dans des études chez le rongeur portant sur le développement du système reproductif fœtal, le tamoxifen a été associé à des

modifications semblables à celles provoquées par l'oestradiol, l'éthinyloestradiol, le clomifène et le diethylstilboestrol (DES). Bien que l'importance clinique de ces changements ne soit pas connue, plusieurs d'entre eux, en particulier l'adénose vaginale, sont semblables à ceux que l'on observe chez de jeunes femmes exposées au DES in utero qui ont un risque sur 1.000 de développer un carcinome du type "clear-cell" du vagin ou du col de l'utérus.
Seul un nombre restreint de femmes enceintes ont été traitées au tamoxifen. Il n'a pas été rapportée qu'une exposition au tamoxifen in utero donnait lieu à une adénose vaginale ou à un carcinome du type "clear-cell" au niveau du vagin ou du col de l'utérus chez de jeunes femmes.
Il est à conseiller aux femmes de ne pas envisager de grossesse lors du traitement au tamoxifen et d'utiliser un contraceptif non hormonal lors de rapports sexuels. Avant d'instaurer un traitement au tamoxifen, les patientes préménopausées doivent être examinées attentivement afin d'exclure toute grossesse.
Les femmes doivent être informées au préalable des risques potentiels pour le fœtus si elles tombaient enceintes pendant le traitement au tamoxifen ou dans les deux mois après la fin du traitement.
Il n'a pas été établi si le tamoxifen est excrété dans le lait maternel. L'utilisation du tamoxifen pendant la période d'allaitement n'est dès lors pas recommandée. La décision si c'est le traitement ou l'allaitement qui sera arrêté, est à prendre selon l'urgence du besoin du médicament.

Interactions

Des médicaments ayant une activité oestrogénique ne peuvent pas être administrés en même temps que le tamoxifen.
Si le tamoxifen est administré en association avec un anti-coagulant du type coumarinique, une potentialisation de l'effet anti-coagulant peut se produire. Il est recommandé de suivre la patiente de près.
Lors de l'administration concomitante de tamoxifen et de cytotoxiques, il existe un risque accru de complications thrombo-emboliques (voir aussi "Effets indésirables).

Posologie et mode d'emploi

Adultes (y compris les personnes âgées).
La posologie est de 20 mg par jour en une prise unique ou 2 prises par jour.
Enfants
L'utilisation du tamoxifen chez les enfants n'est pas recommandée.

Surdosage

Un surdosage n'est pas encore survenu; cependant, théoriquement on peut supposer qu'un surdosage entraîne un renforcement des effets pharmacologiques mentionnés ci-dessus. Dans une étude clinique pendant laquelle des patients recevaient plus de 12 à 16 fois la dose recommandée pendant 17 mois, on a observé des cas de changements de la cornée et de la macula accompagnés d'une vue trouble. Des observations sur les animaux ont montré qu'un surdosage extrême (100 à 200 fois le dosage recommandé), provoque des effets oestrogéniques. Un antidote spécifique n'est pas connu et le traitement doit être symptomatique.

Conduite de véhicule et utilisation de machines

Il n'y a aucune indication que le tamoxifen influence l'aptitude à conduire un véhicule ou à utiliser des machines.

Conservation

Protéger contre la lumière et l'humidité. Conserver à température ambiante (15°C - 25°C).
L'emballage porte une date de péremption précédée des lettres EXP suivies du mois et de l'année. La date de péremption est le premier jour du mois indiqué.

Formes et conditionnement

Tamoxifen Sandoz 20 mg comprimés pelliculés: 60 et 90 comprimés pelliculés

Titulaire d'enregistrement

Sandoz SA
Telecom Gardens

Medialaan 40
1800 Vilvoorde
Belgique

Délivrance

Tamoxifen Sandoz 20 mg comprimés pelliculés ne peuvent être délivrés que sur prescription médicale.

Numéro de l'Autorisation de Mise sur le Marché

Tamoxifen Sandoz 20 mg comprimés pelliculés : BE227997

A. La dernière révision de cette notice date du 05.06.2008

B. Date de l'approbation du résumé des caractéristiques du produit est 07.07.2008